Aus der Inneren Abteilung des Augusta-Hospitals, Berlin
(Leiter: Prof. Dr. Schlayer)

Agranulocytose u. Panmyelophthise

Ein Beitrag zu ihrer Klinik und Aetiologie

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

vorgelegt von

Charlotte Rosendorff

aus Danzig

Tag der Promotion:

30. Oktober 1935

417

Gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Magnus

Korreferent: Prof. Dr. G. v. Bergmann
Referent: Prof. Dr. C. Schlayer

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Seit im Jahre 1922 **Werner Schultz** als erster die Agranulocytose als ein unbeschriebenes Krankheitsbild abgrenzte, sind eine Fülle von Beobachtungen über diesen vor ihm nur zweimal beschriebenen (Türk, Wr. Kl. W. 1907, VI und Stursberg, Med. Kl. 1912, III) und dem großen Begriff der Sepsis untergeordneten Symptomenkomplex veröffentlicht worden.

Es hat sich im Laufe der Zeit herausgestellt, daß die ursprünglich von Schultz geforderten Merkmale sich nicht in allen Einzelheiten aufrecht erhalten ließen. So sind sichere Fälle von Agranulocytose bekannt geworden, die ohne Agina oder ohne Ikterus verliefen, und auch die Ansicht, daß die Krankheit nur Frauen befällt und unbedingt tödlich endet, mußte aufgegeben werden.

Wenn über diese nachträglichen Modifizierungen an dem von W. Schultz gezeichneten Bilde heute Einigkeit unter den Autoren besteht, so gehen doch die Meinungen über die Aetiologie und Abgrenzbarkeit wesentlich auseinander.

Während **Friedemann** die reine Agranulocytose mit normalen oder etwas erhöhten Thrombocytenwerten und allenfalls mäßiger Anaemie aufs strengste von der Aleukie Frank und der Panmyelophthise trennt, nehmen andere fließende Uebergänge zwischen diesen Zuständen an.

So glaubt **Zadek,** daß es bei dem hochgradig toxischen Charakter der Erkrankung allein von der Dauer abhänge, ob es neben der Schädigung des Granulocytenapparates auch noch zu schwerer Anaemie kommt; wegen der großen Aehnlichkeit vieler Fälle mit akuter aleukaemischer Lymphadenose und der Aleukie Frank — die von ihm beobachteten Patienten hatten Zeichen von haemorrhagischer Diathese — lehnt Zadek die Agranulocytose als akutes Krankheitsbild ab.

Gleich ihm kommen die Amerikaner **Dameshek** und **Ingall** zu dem Ergebnis, daß bei einer Krankheitsdauer von mehr als 10 Tagen sich neben der Granulocytopenie eine hypochrome Anaemie entwickelt, und während im Anfang regelmäßig hohe Thrombocytenwerte, das differentialdiagonistische Kennzeichen gegenüber der aplastischen Anaemie, angetroffen werden, führt ein genügend chronischer Verlauf auch zur Thrombopenie.

Auch **Naegeli** hat das Bild der reinen Agranulocytose nur bei den in wenigen Tagen letal endigenden Fällen gesehen und hält es durchaus für möglich, daß es hier bei längerer Dauer noch zu den schweren Störungen des Erythrocyten- und Plättchenapparats gekommen wäre, deren schlagartigen Eintritt man nicht erwarten kann.

Hartwich nimmt nahe Beziehungen zur Panmyelophtise an, lehnt aber einen Zusammenhang mit der lymphatischen Reaktion ab, während **Brogsitter** und **v. Kress** den Nachweis erbracht zu haben glauben, daß es tatsächlich fließende Uebergänge gibt von der Panmyelophtise über die Agranulocytose und die lymphatische Reaktion hinweg zu den seit langem bekannten mit Neutropenie einhergehenden Sepsisfällen.

Kürzlich hat auch **A. Lichtenstein** ausgesprochen, daß die Aleukie Frank und die Panmyelophthise zweifellos der Agranulocytose nahestehen. Der Verfasser hält jedoch beim gegenwärtigen Stande des Wissens die Abgrenzung gegenüber beiden Zuständen für notwendig, weil ihm die Möglichkeiten der Erforschung so größer erscheinen.

Bei dieser großen Divergenz der Meinungen erscheint im Interesse der weiteren Klärung des Problems die Darstellung einiger kürzlich beobachteter Fälle zweckmäßig.

Zur Nomenklatur sei bemerkt, daß die Bezeichnungen Agranulocytose, Aleukie, Panmyelophthise bei den einzelnen Autoren offenbar nicht einheitlich gedeutet werden. Besonders groß ist die Begriffsbestimmung in der amerikanischen Literatur, wo man anscheinend unter „Agranulocytose" sehr verschiedene Zustandsbilder zusammenfaßt, und wo die Begriffe Agranulocytose und Aleukie völlig fließend ineinander übergehen. Es wurden daher von den amerikanischen Arbeiten hier nur die besonders wertvoll erscheinenden herangezogen. Nach dem Vorgang von Schultz bezeichnen wir als Agranulocytosen lediglich solche Fälle, in denen allein das leukopotische System von der Störung betroffen wird, während die Namen Aleukie oder Panmyelophthise solchen Krankheitsbildern vorbehalten bleiben, bei denen daneben noch eine erhebliche Schädigung des Erythrocytenapparats besteht. Dabei wird betont, daß, wie auch **Schilling** annimmt, Aleukie und Panmyelophthise völlig identische Begriffe sind.

Ehe zu einzelnen Fragen Stellung genommen wird, seien einige klinische Beobachtungen zu den genannten Krankheitsbildern angeführt, die sich durch recht verschiedenartigen Ver-

lauf auszeichnen. Es soll dabei besonders das Gemeinsame der Agranulocytose und der Aleukie herausgestellt werden.

Fall 1:

Frau H. K., 46 Jahre, aufgenommen 16. Januar 1932.

Ueber die Vorgeschichte macht der Ehemann der vollkommen benommenen Patientin folgende Angaben:

Seit etwa einem halben Jahre bestand Mattigkeit. Anfang Dezember 1931 Behandlung einer Zahnfistel. Kurze Zeit danach eitrige Mandelentzündung, aus der sich der Eiter ohne Incision entleerte. 2 Tage darauf stand Pat. wieder auf und ging ihrer Arbeit nach. Sie fühlte sich nicht wohl, führte aber ihre Beschwerden auf die noch nicht beendete Zahnbehandlung zurück Keine Halsschmerzen. Am 6. Januar erneut Halsschmerzen. Das Befinden wurde schlechter, Pat. fieberte und legte sich wieder zu Bett. Sie klagte über heftige Kopfschmerzen, war aber bei klarem Bewußtsein. Wegen zunehmender Verschlechterung Einlieferung in eine Klinik, wo auf Eispackung die Schwellung der Tonsillen zurückging. Am 11. Januar Extraktion des erkrankten Zahns Seit dem 12. Januar zunehmender Verfall. Pat. fiebert hoch redet viel. Am 16. Januar zum ersten Mal Benommenheit und leichte Gelbfärbung der Haut. Einlieferung ins Augusta-Hospital

1916 schwere Grippe, sonst immer gesund gewesen.

2 Partus, 1 Abortus vor einem Jahr.

Befund: 16. 1. 1932:

Hochfiebernde, subikterische Patientin in leicht benommenem Zustand, antwortet auf Anruf, ist aber verwirrt, Ernährungszustand zufriedenstellend. Keine Oedeme. Kopf: Pupillen eng, reagieren kaum auf Lichteinfall. An der Innenseite der Unterlippe ein linsengroßer gelblicher Plaque. Zunge trocken, borkig belegt. Rachenring mit nekrotischen Fetzen bedeckt, Tonsillen stark nekrotisch. Zahnwunde links, die nekrotisch geworden ist. Geringe Schwellung der Kieferwinkeldrüsen. Trockne, aphonische Stimme. Thorax: gut gewölbt, symmetrisch. Atemexkursionen beiderseits gleich. Herz: Grenzen nach links bis in die Medioclavicularlinie, Herztöne leise, rein, stark beschleunigt, rhythmisch. Puls schlecht gefüllt, weich. RR 90/70. Lungen: überall voller Klopfschall. Grenzen leidlich verschieblich. Ueber beiden Unterlappen vereinzelte feinblasige Rasselgeräusche. Atemgeräusch überall vesiculaer. Abdomen: fettreiche Bauchdecken. Leber und Milz nicht palpabel, nicht perkutorisch vergrößert. Nierengegend beiderseits frei. Keine Nekrosen an After und Vagina. Extremitäten: Rötung und Vasektasien am rechten Unterschenkel im Bereich eines röntgenbestrahlten Quadrats. Nervensystem o. B.

Temperatur bei der Aufnahme 39 Grad.

Senkungsgeschwindigkeit 30 Min.

Blutausstrich am 31. 1.: 97% kl. Lymphoc., 1% gr. Lymphoc., 2% Uebgf., 1 Plasmazelle;

Blutausstrich am 14. 1.: 96% kl. Ly., 4% Uebgf., 2 Plasmaz.

Bei der Aufnahme am 16. 1. fanden wir folgende Werte: Hb 70%, Ery 3 660 000. Leukocyten 1000, davon 91% kl. Ly., 1% gr. Ly 1% Jugdl., 1% Stabk., 3% Uebgf. Thrombocyten 102480

Verlauf: Vormittags Strophantin, Leber und Traubenzucker i. v., außerdem Arsacetin. Nachmittags Bluttransfusion von erst 5, dann 20 ccm i. v., 40 ccm intraglutaeal. Wegen der Hinfälligkeit der Kranken war eine größere Bluttransfusion nicht mehr möglich. Trotz Cardiacis weitere Verschlechterung. Exitus am 17. 1. morgens um 7 Uhr. Autopsie verboten.

Fall 2:

Frau A. W., 55 Jahre, aufgenommen 4. August 1933.

Anamnese: Seit Jahren Magenbeschwerden und leichte Bronchitiden, aber nie ernstlich krank gewesen. Seit mehreren Monaten allgemeine Mattigkeit. Vor einer Woche akut erkrankt mit Schüttelfrost, Halsschmerzen, Schluckbeschwerden. Wechselnd hohe Temperaturen; morgens fast fieberfrei, abend bis 39 Grad. Keine Blutungen. Heute früh wieder Schüttelfrost. Der behandelnde Arzt stellt eine septische Angina fest und veranlaßt die Einweisung ins Krankenhaus.

Befund 4. 8. 1933:

Schwerkranke Frau in mäßigem Ernährungszustand. Hautfarbe blaß, subikterisch. Keine Zeichen von haemorrhagischer Diathese. Kopf: frei beweglich. Am linken Kieferwinkel stark druckempfindliche Lymphome. Mäßige Kiefersperre. Foetor ex ore. Zunge trocken, stark bräunlich belegt. Beide Tonsillen gerötet und nekrotisch verändert, kleine Ulcera auf Gaumenbögen und Rachenwand. Vorwölbung des linken unteren Gaumenbogens, scheinbar fluktuierend. Thorax: kein Druckschmerz der Knochen. Lungen: o. B. Herz: nicht vergrößert. Töne etwas paukend rein, betonter II. A. T. Puls stark beschleunigt, mäßig gespannt. Abdomen: o. B. Kein Milztumor palpabel. Extremitäten: an den Nagelfalzen der Finger geringe Rötung mit trokkenen Borkenbelägen, angeblich schon seit langer Zeit bestehend. Reflexe: o. B.

Verlauf: 4.8.: Blutbild: Hb 67%, Ery 3 570 000, Leukocyten 1 000. Thrombocyten 178 500. Ausstrich: 2% Segmk, 1% Stabk., 93% kl. Ly., 3% gr. Ly., 1% Uebgf. Große Bluttransfusion wird gut vertragen. Incision des Mandelabscesses, aus dem sich wenig Eiter entleert.

Im Urinsediment einzelne granulierte und Wachszylinder

5. 8. Subjektiv geringe Besserung, Hals freier. Nekrosen unverändert.

7. 8. Verschlechterung. Ausdehnung der Nekrosen. Gangraenoser Foetor. An beiden Händen von den Nagelfalzen ausgehende Lymphangitis mit Schwellung der Finger. Sensorium getrübt. Erneute Bluttransfusion wegen Absturz der Leukocyten auf 500 bei 70% Hb und 3 670 000 Erythrocyten.

8. 8. Moribunda.

9. 8. Ausdehnung der Nekrosen auf die hinteren Gaumenbögen. Lymphangitis der Arme bis zur Achselhöhle. Am Nachmittag Exitus.

Sektion: Schwere Nekrosen am hinteren Rachenraum, Decubitalgeschwüre in den Sinus piriformes. Reaktionsloses Knochenmark. Mäßige septische Milzschwellung.

Fall 3:

Frau P., 48 Jahre, aufgenommen 2. Januar 1933.

Angaben der Angehörigen: Pat. fühlte sich schon seit dem Sommer 1932 matt, hatte Angstgefühle am Herzen, angeblich als Folge einer Grippe mit Mittelohrentzündung und ungenügender Erholung Anfang 1932. Fast jedes Jahr Grippe. Ernstlich jetzt vor 3 Wochen mit Magenbeschwerden und Erbrechen erkrankt. Seit 14 Tagen Gallenblasenentzündung mit Gelbsucht und Leberschwellung. Seit einer Woche Temperaturen zwischen 39 und 39,8 Grad, Bläschen im Munde, Schluckbeschwerden, schlechter Geschmack, zunehmende Mattigkeit und Verfall.

Vor 21 Jahren Uterus entfernt, vor 15-16 Jahren Mandeln herausgenommen. Sonst keine ernste Erkrankung.

Ein gesundes Kind.

Befund 2. 1. 1933: untersetzte Frau von pyknischem, matronenhaftem Habitus, reichliches Fettpolster. Zustand schwerster Abgeschlagenheit und Mattigkeit. Leichte Cyanose. Beschleunigte Atmung. Keine Hautblutungen, keine Oedeme. Keine Lymphome. Kopf: ausgedehnte Stomatitis mit Bläschen und kleinen Ulcerationen an der Zunge, sowie größere flächenhafte Ulcerationen am Gaumen. Zunge verschwollen, stark graubräunlich belegt. Herz: breit gelagert, Töne leise, rein, Aktion beschleunigt. Puls sehr klein und weich. Lunge: ohne krankhaften Befund. Abdomen: meteoristisch aufgetrieben, fettreich. Leber am Rippenbogen fühlbar. Milz nicht zu fühlen, erscheint aber perkutorisch etwas groß. Gliedmaßen und Nervensystem o. B.

Blutbild: 700 Leukocyten, davon 98% kl. Lymph., 2% gr. Ly.

3. 1. Blutbild: Hb 67%, Ery 3 510 000, Leukocyten 900. Ausstrich: 94% kl. Ly., 3% gr. Ly., 3% Monoc.

4. 1. Trotz aller therapeutischen Versuche (Bluttransfusionen, Herzmittel) reißender Verfall. Blutbild: 300 Leukocyten, 65% Hb, 3 420 000Erythrocyten. Rasches Fortschreiten der Ulcerationen im Munde, sodaß Schlucken kaum noch möglich. Keine Angina.

5. 1. Exitus letalis. Während der letzten Stunden immer tiefere Benommenheit bei weiterem raschem Nachlassen der Herzleistung. Autopsie verweigert.

Fall 4:

Frau Sch., 49 Jahre, aufgenommen 22. Januar 1927.

Anamnese: Vor „langen Jahren" Leberanschwellung, lag damals mehrere Wochen zu Bett. Keine Gelbsucht. Pat. ist im-

mer sehr matt und viel wegen Kopfschmerzen in ärztlicher Behandlung gewesen. Schon seit Wochen fühlt sie sich sehr schlecht und matt nach geringen körperlichen Anstrengungen. Jetzt plötzlich erkrankt mit Schmerzen im Bauch, Schüttelfrost, Kopfschmerzen und Abgeschlagenheit. Wird vom Arzt wegen Gallenblasenentzündung ins Krankenhaus eingewiesen.

Befund 22. 1. 1927: mittelgroße Frau, apoplektischer Habitus, sehr reichliches Fettpolster. Hautfarbe blaß, Scleren leicht subikterisch. Kein Exanthem. Kein Oedem. Haut bei jeder Berührung sehr schmerzempfindlich. Lymphome an beiden Kieferwinkeln fühlbar. Kopf: Zunge trocken, belegt. Rachen gerötet. Tonsillen kirschgroß, keine Beläge. Herz: Grenzen nicht verbreitert. Töne rein, Aktion regelmäßig. Puls weich. Thorax: faßförmig. Lungen: Grenzen hochstehend, leidlich verschieblich. Ueberall Bläschenatmen. Abdomen: diffuse Druckempfindlichkeit der schlaffen, fettreichen Bauchdecken. Keine abnormen Resistenzen fühlbar. Leber am Rippenbogen palpabel. Milz perkutorisch vergrößert, jedoch nicht sicher tastbar. Extremitäten und Nervensystem o. B.

Temperatur 40 Grad.

Blutsenkungsgeschwindigkeit 5 Min.

Blutbild: Hb 75%, Erythrocyten 1 060 000, Leukocyten 800; in 2 Ausstrichen finden sich nur 33 kl. Lymphocyten.

Verlauf: 23. 1. Noch sehr schlechter Allgemeinzustand. Temperatur 40,3 Grad.

In den nächsten Tagen bildete sich eine deutliche Gelbfärbung der Haut aus.

Unter Behandlung mit Omnadin und Arsacetin fällt die Temperatur zur Norm ab. Besserung des Allgemeinbefindens.

Während der ersten Woche steigt die Zahl der Leukocyten auf 8 000.

Anfang Februar Cystitis (im Urin Bact. Coli) mit Leukocytose bis 14 600. Dabei keine Temperatursteigerung. Gutes Allgemeinbefinden. Anfang März steht die Patientin auf, fühlt sich wohl, trotz einer Anaemie von 54% Hb und 3,12 Mill. Erythrocyten.

5. 3. Entlassung, bei der die Prognose noch nicht als absolut günstig gestellt wurde.

Zwei Jahre nach der Entlassung wurde die Patientin erneut bei uns aufgenommen. Sie gab an, daß sie sich in der Zwischenzeit zunächst allmählich erholt habe. Seit August 1928 klagte sie jedoch über zunehmende Schwäche, Leibschmerzen, „Gliederzucken". Am 22. Februar 1929 trat plötzlich Fieber und Kurzatmigkeit auf, am 23. 2. dauerndes Erbrechen, angeblich von Eumed. Das Allgemeinbefinden war schlecht. Bei der Aufnahme am 25. 2. bot die Patientin folgenden Befund:

Mittelgroße, untersetzte Frau in gutem Ernährungszustand. Wangen fieberhaft gerötet. Geringe Dyspnoe. Unruhiger, ängstlicher Gesichtsausdruck. Zunge: trocken, weißlich-gelblich belegt. Rachen: hochgradig gerötet, Uvula und vordere Gaumenbögen geschwollen. Tonsillen fleckweise mit weißen, scharf

abgegrenzten Belägen bedeckt. Typischer Gestank nach Gangraen. Hals: diffus etwas geschwollen. Schilddrüse nicht palpabel. Einzelne Drüsen nicht abgrenzbar. Lungen: Grenzen hochstehend, wenig verschieblich. Oberflächliche Atemexkursionen. Rechts hinten unten 2 Querfinger hohe Schallverkürzung mit feinblasigen Rasselgeräuschen. Im übrigen voller Klopfschall und Bläschenatmen. Herz: o. B. Puls regelmäßig, mittelkräftig, gut gefüllt. Abdomen: Weich, keine abnormen Resistenzen fühlbar. Leber und Milz nicht palpabel. Extremitäten: o. B. Reflexe: normal.

Sofortige Leukocytenzählung ergibt 1500.

Therapie: 10 ccm Aolan i. m., 0,05 Arsacetin i. v.

Verlauf: 26. 2. Blutbild: Hb 74%, Erythrocyten 4130000, Leukocyten 2200, davon 100% kl. Lymphocyten.

Die Beläge im Rachen haben auch die ganze Uvula ergriffen, die fast nekrotisch erscheint. Zunge trocken, grauweißlich belegt. Puls gut. Temperatur abgefallen.

27. 2. Wesentliche Verschlechterung. War nachts sehr unruhig. Atmung stoßweise, angestrengt. Temperatur fallend, Puls steigend. 10 ccm Aolan, 20 ccm Pferdeserum.

Nachmittags starke motorische Unruhe. Kleiner Puls, mühselige Atmung, beginnende Blauverfärbung der Extremitäten. Trotz reichlicher Gaben von Cardiacis und Traubenzucker i. v. erfolgt gegen 4 Exitus letalis.

Fall 5:

Herr G. Sch., 37 Jahre, aufgenommen am 3. August 1931.

Anamnese: Als Kind nie ernstlich krank gewesen. War von 1914-1918 im Felde. Einmal verwundet an der rechten Hand. Gonorrhoe. Sonst keine Infektionskrankheiten. 1918 an einem Tage dreimal ohnmächtig, sonst nichts. 1923 dasselbe, dann gesund. Keine Beschwerden.

Die jetzige Erkrankung begann vor 4 Jahren mit Vergeßlichkeit und häufigen Kopfschmerzen, allmähliche Verschlechterung. Patient blieb aber immer arbeitsfähig. Allgemeine Schwäche, Schwere der Augenlider, heftige Schweißausbrüche gegen Morgen. Schlaf leidlich. Appetit schlecht; seit einem halben Jahr Gewichtsabnahme um 20-25 kg. Stuhlgang nur auf Abführmittel. Keine Blasenbeschwerden. Rauchen mäßig, kein Alkohol. In letzter Zeit keine Medikamente außer Recresal.

Befund 3. 8. 1931: großer, kräftig gebauter Mann, ausreichender Ernährungszustand. Auffallend braune, fast bronzefarbene Haut des Rumpfes und der Arme, Gesicht dagegen blasser. Gaumen ganz blaß. Keine Drüsen fühlbar. Kopf: normale Pupillenreaktion. Rachen: o. B. Keine Tonsillenreste. Zunge: feucht, dick weißlich belegt. Oberkieferprothese, Defekt im Unterkiefer. Lebhafte Pulsation der großen Halsgefäße. Thorax: symmetrisch, genügende Atemexkursionen. Lungen: o. B. Herz: nicht dilatiert, Spitzenstoß o. B., leises systolisches Geräusch über der Spitze und über der Aorta. Aktion

regelmäßig. Abdomen: weich, Leber 2-3 Querfinger unterhalb des Rippenbogens palpabel, Milz etwa 2 Querfinger unter dem Rippenbogen, derb, hart. Kein Druckschmerz. Extremitäten: o. B. Reflexe: Patellarsehnenreflexe nicht auslösbar. Babinski negativ.

Temperatur 39 Grad.

Senkungsgeschwindigkeit 40 Minuten.

Blutbild: Hb 36%, Ery 2360000, Leukocyten 2500. Ausstrich: 1% Segmk., 4% Stabk., 94% kl. Ly., 1 Uebgf. geringe Anisocytose und Poikilocytose. Blutkultur steril.

Röntgenaufnahme 5. 8.: Zwerchfell beiderseits gut verschieblich. Lungenfelder o. B. Spitzen hellen sich gut auf. Cor etwas nach rechts verbreitert. Beiderseits vermehrte Hiluszeichnung.

Therapie: Hepatopson, Chinin. mur., Trypaflavin.

24. 8. Jeder therapeutische Versuch ohne Einfluß.

27. 8. Temperatur weiter ansteigend, 40 Grad.

29. 8. Klagen über Halsschmerzen. Rachen und hintere Pharynxwand gerötet und etwas geschwollen. Kein Belag.

30. 8. Weiter Verschlechterung, kann kaum sprechen. Objektiv nur einzelne weißliche Herde und mäßige Schwellung und Rötung der Schleimhaut.

1. 9. Plötzlicher Exitus durch Glottisoedem.

Sektionsbefund (Dir. Dr. Ostertag): hochgradiges Glottisoedem, terminales Emphysen beider Lungen, frische allgemeine Stauungsorgane. Herzmuskel dilatiert, schlaff, trübe, keine subserösen Blutungen. Völlig abgelaufene Endocarditis mitralis ohne nennenswerte Veränderung des Klappenrandes. R. Aortenklappe verkalkt und kontrahiert, sodaß ein Schluß der Klappenränder nicht möglich ist. Trübe Schwellung und enorme Vergrößerung der Leber, diffuse Verfettung, keine erkennbaren Tuberkel. Recht erhebliche trübe Schwellung der Nieren. Nekrosen in der stark vergrößerten und sehr weichen Milz. Alte verkalkte mesenteriale Lymphknoten mit verkreidetem, verkästem Zentrum. Rotes regeneratives Knochenmark, Blutresorption in den fast durchweg geschwollenen Lymphknoten. Allgemeine Anaemie und leicht subikterische Verfärbung der Leiche.

Histologischer Befund: Herzmuskel: Sehr viel Lipofuscinpigment. Stellenweise Verfettung der Herzmuskelfasern und Infiltrate im interstitiellen Bindegewebe. Leber: peripherische Verfettung, starke Proliferation der Reticulumzellen. Nieren: vereinzelte arteriosklerotische Schrumpfherde und an einzelnen Stellen der Rinden-Mark-Grenze Infiltrate, bestehend aus Rundzellen und großen Mononucleaeren. Milz: zahlreichere kleinere Nekrosen, teils in Follikeln, teils in der Pulpa. Schwer gereiztes Reticulum; in den oedematös-nekrotischen Zonen große mononucleaere, plasmareiche, z. T. vakuolige Zellen. Knochenmark: Erythropoese sehr stark im Gange; keinerlei Leukocyten und dieselben mehrkernigen Riesenzellen mit Anklang an die Mononucleaeren wie in der Milz.

Fall 6:

Herr N. R., 31 Jahre, aufgenommen 27. April 1932.

Anamnese: Kinderkrankheiten nicht zu eruieren. Früher angeblich nie ernstlich krank gewesen Im Kriege Durchschuß am linken Wadenbein.

Vor 5 Wochen fieberhafte Mandelentzündung, vor 3 Wochen erneut einige Tage lang Halsentzündung. Vor 14 Tagen Entzündung der Mundschleimhaut, besonders an der Innenseite der rechten Wange, angeblich durch Beißen in die Backen. Nach der Halsentzündung stellte sich starke Mattigkeit und schlechtes Allgemeinbefinden ein. Patient wurde von seiner Umgebung auf sein schlechtes, zunehmend blasseres Aussenen aufmerksam gemacht. Die rechte Backe war geschwollen, es bestanden Schluckbeschwerden. Appetit gut, Stuhlgang normal. Kein Alkohol- und Nikotinabusus, keine vener. Infektion.

Befund 27. 4. 1932: äußerst blasser Patient, sichtbare Schleimhäute sehr schlecht durchblutet. Reduzierter Ernährungszustand. Keine Exantheme, keine Oedeme. Kopf: rechte Backe geschwollen, Wangenschleimhaut rechts leistenförmig vorgewulstet. Zunge: weißlich belegt, trocken. An der rechten Tonsille zwei erbsengroße Bläschen. Rachenschleimhaut gerötet. Keine Beläge, keine Nekrosen. Foetor ex ore. Rechts und links eine haselnußgroße, druckempfindliche Kieferwinkeldrüse palpabel. Thorax: gut gewölbt. Lungen: Grenzen gut verschieblich, auskultatorisch und perkutorisch normaler Befund. Herz: nicht verbreitert, Töne rein, Aktion regelmäßig. Abdomen: überall weich, eindrückbar, Leber und Milz nicht vergrößert. Nierengegenden nicht druckempfindlich. Extremitäten und Nervensystem o. B.

Temperatur 38,5 Grad.

Senkungsgeschwindigkeit 10 Min.

Blutbild: Hb 31%, Ery. 2 140 000, Leukocyten 2 4000. Ausstrich: 1% Stabk., 90% kl. Ly., 5% gr. Ly., 4 Uebgf.

Therapie: Wiederholte Bluttransfusionen, Trypaflavin-, Hepatopson- und Neosalvarsan-Injektionen.

Verlauf: 11. 5. Ansteigen der Temperatur. Subjektiv außer großer Mattigkeit keine Beschwerden. Keine Nekrosen im Rachen und an den Tonsillen. Hals ganz o. B.

24. 5. Unregelmäßiges remittierendes Fieber.

1. 6. An der Außenseite des rechten Oberschenkels fünfmarkstückgroße Infiltration.

7. 6. Bei Incision entleert sich nur wässrig seröse Flüssigkeit. Röntgenreizbestrahlung des Knochenmarks im Bestrahlungsinstitut der Charité am 27. und 28. 6 führt zu rasch vorübergehender Reaktion im weißen Blutbild. Auf dritte Bestrahlung keine Reaktion mehr.

2. 7. Patient ist sehr elend und schwach. Am Anus Nekrosenbildung der vorgestülpten Rectumschleimhaut, periproctitisches Infiltrat.

14. 7. Knochenmarksextrakt-Injektionen nach Prof. Rosenstein ohne jeden Erfolg.

18. 7. Patient verfällt zusehends.

Blutbild: Hb 13%, Ery 820 000, Leukoc. 2 2000, Thrombocyten 24 600. Blutungszeit 9 Minuten.

21. 7. Exitus.

Sektion verweigert.

Die Thrombocytenzählung ergab am 24. Mai: 35:1000 = 59.500, am 19. Juli 21:1000 = 24.600. Am 19. Juli Blutungszeit 4½ Min. Gerinnungszeit 9 Min.

Fall 7:

Herr A. P., Ingenieur, 54 Jahre, aufgenommen 12. März 1932.

Anamnese: 1922 Grippe, 1929 Blinddarmoperation. Seit 10 Jahren nierenleidend. In den letzten Wochen entwickelte sich bei dem Patienten eine zunehmende Anaemie, die er mit seiner beruflichen Tätigkeit in Verbindung bringt. (Er hatte mit der Konstruktion von Quecksilberlampen zu tun, wobei öfters aus defekten Glasbehältern Quecksilber ausgelaufen und nur unvollkommen entfernt worden war, sodaß noch wochenlang Quecksilber in den Fußbodenritzen verstreut umhergelegen haben soll. Außerdem lag der Schreibtischplatz des Patienten von 1913-1923 über dem Röntgenprüffeld und war täglich mehrere Stunden der Einwirkung von Röntgenstrahlen ausgesetzt. Das Durchdringen der Strahlen wurde erwiesen durch auf den Fußboden gelegte Platten, die nach einigen Tagen schwarz wurden.)

Wegen der Anaemie bekam der Patient von seinem Hausarzt Solarson-Spritzen. Nach der 4. Injektion bildete sich am linken Unterarm von der Einstichstelle aus eine pralle, sehr schmerzhafte Schwellung, aus der sich bei Incision nur seröse Flüssigkeit entleerte. Danach Verschlimmerung der Schmerzen, hohe Temperaturen und schlechtes Allgemeinbefinden, weshalb der Patient auf die chirurgische Abteilung des Augusta-Hospitals eingeliefert wurde.

Befund 12. 3. 1932: kräftig gebauter Mann in gutem Ernährungszustand, der aber auffallend blaß und elend aussieht. Gelbliche Gesichtsfarbe. Zunge: feucht, wenig belegt. Herz: mäßig vergrößert, unreine Töne. Puls langsam.

Am linken Unterarm nahe dem Ellbogengelenk erhebliche Schwellung, die sich zeitweise bis zu einem Oedem des Handrückens ausbreitet. Etwa 5 cm lange Incisionsstelle nahe dem Radiusköpfchen. Keine erhebliche Rötung, keine Drüsenschwellung, keine Eiterabsonderung aus der Wunde. Schmerzhaftigkeit nicht streng lokalisiert, wird zeitweilig in den verschiedensten Gelenken der ganzen linken oberen Extremität angegeben.

Der Kranke macht keinen typisch septischen Eindruck; doch liegt eine schwere Allgemeinschädigung vor, deren atypischer Verlauf offenbar mit den schweren schon vorher bestehenden Schädigungen zusammenhängt. (Nierenschädigung, außerdem s. Blutbild.)

Blutbild: Hb 47%, Ery 2 810 000, Leukocyten 1 700. Ausstrich: 33% Segmk., 50% kl. Ly., 14% Stabk., 2 Uebgf., 1% Eos. Urin: Album positiv, 0,9%. Im Sedim. einz. granul. Zyl. u. Erythroc.

Verlauf: 12. 3. Gegenincision am 1. Unterarm, aus der sich wiederum kein Eiter, sondern nur trüb-seröse Flüssigkeit entleert.

17. 3. Allgemeinzustand wechselnd, im ganzen sehr schlecht. Zeitweise benommen und unruhig. Befund am Unterarm nicht wesentlich verändert. Bluttransfusion von 600 ccm, die sehr gut vertragen wird. Puls wird kräftiger.

15. 4. Nach der Bluttransfusion wurde fortlaufend Heprakton injiziert. Blutbilder bessern sich anhaltend. An der Unterarmwunde stoßen sich reichlich Nekrosen ab, es bilden sich saubere Granulationen.

Allgemeinzustand zunehmend gebessert. Patient steht seit 14 Tagen auf.

20. 4. Aus stationärer Behandlung in zunehmend gebessertem Allgemeinzustand entlassen. Die in Granulation befindliche Wunde am Unterarm wird ambulant weiter behandelt, ebenso wird weiter Heprakton injiziert.

Während eines Erholungaufenthaltes in Tirol bald nach der Entlassung aus dem Krankenhaus wurden wieder geringere Haemoglobin- und Erythrocytenwerte festgestellt, sodaß eine erneute Bluttransfusion notwendig wurde, wonach sich der Zustand wieder etwas besserte. Bei einer Nachuntersuchung Mitte Juli 1932 ergab sich wieder eine leichte Verschlechterung, die langsam zunahm, obwohl der Patient täglich 250 g rohe Leber und 2,0 Campolon bekam.

Mitte August 1932 Konsultation Prof. Schilling, auf dessen Veranlassung nach nochmaliger Bluttransfusion Ende Oktober die Splenektomie vorgenommen wurde. Die Operation, die eine sehr kleine Milz ergab, wurde gut überstanden. Im Anschluß Behandlung mit Leber, Campolon, Feometten.

Bei der Entlassung am 1. Dezember 1932 ergab das Blutbild konstant 60% Haemoglobin, 3 000 000 Erythrocyten, 3 500 Leukocyten.

In der Folgezeit ging es dem Patienten zunächst mehrere Monate leidlich. Dann setzte jedoch von neuem eine Verschlechterung ein, trotz medikamentöser Behandlung und mehrfacher Bluttransfusionen unaufhaltsam fortschritt. Der Patient ging zwar noch mit äußerster Anstrengung seiner Tätigkeit nach, aber im Oktober 1933 erfolgte bei der Arbeit der tödliche Zusammenbruch.

Eine Sektion ist nicht gemacht worden.

Von den dargestellten Krankengeschichten sind als typische Agranulocytosen im Sinne von W. Schultz die Fälle 1, 2 und 3 aufzufassen.

Im Fall 1 kam es bei der 46-jährigen Patientin, die sich längere Zeit vorher matt gefühlt hatte, im Anschluß an eine Zahnbehandlung zu Angina, die nach vorübergehender leichter Besserung erneut heftig einsetzte und in raschem Verlauf unter schwer septischen Allgemeinerscheinungen in wenigen Tagen zum Tode führte. Das Blutbild zeigte eine Leukopenie von 1000 bei völligem Fehlen der Neutrophilen und verminderter Thrombocytenzahl (102480), während Erythrocyten und Haemoglobin sich normal verhielten.

Im Fall 2 erkrankt eine 55-jährige Frau, ebenfalls nach monatelang bestehender allgemeiner Mattigkeit, akut an einer schweren septischen Angina, an der sie — unter rapidem Verfall des weißen Blutbildes — in 10 Tagen zugrunde geht. Auch hier war das rote Blutbild von der Störung nicht mitbetroffen; es bestand nur eine leichte Thrombopenie von 178500 und bei einer Gesamtleukocytenzahl von 1400 wiederum fast vollkommne Neutropenie.

Bei Fall 3 handelt es sich ebenfalls um eine Frau im klimakterischen Alter, die, nachdem sie längere Zeit über Müdigkeit und Abgeschlagenheit geklagt hatte, plötzlich eine Cholecystitis und im Anschluß daran eine schwere ulceröse Stomatitis bekam. Auch dieser Fall mit den ungewöhnlich niedrigen Leukocytenzahlen von 900, 700 und 300, die sich noch dazu vollkommen aus Lymphocyten zusammensetzten, darf wohl als typische Agranulocytose bezeichnet werden, denn das rote Blutbild mit 67% Haemoglobin und 3,5 Mill. Erythrocyten ist in der Großstadt ein so gewöhnlicher Gefund, daß man hierin noch nicht eine ernstere Schädigung der Erythyropoese sehen kann.

Im Fall 4, der bereits 1930 an anderer Stelle (Franke, Fol. haemat. 1930, II. 3/4) eingehend erörtert wurde, handelt es sich um eine recidivierende Agranulocytose bei einer 49-jährigen Frau, die im Jahre 1927 zum ersten Mal erkrankte. Auch hier setzte die Erkrankung, nachdem längere Zeit vorher das Gefühl von Mattigkeit bestanden hatte, plötzlich mit hohem Fieber, Schüttelfrost und leichten Erscheinungen im Rachen ein. Charakteristisch war auch hier die Gesamtleukocytenzahl von 800 bei fast völligem Fehlen der Granulierten und ganz normalem rotem Blutbild. Ueber das Verhalten des Thrombocytenapparats liegen keine Angaben vor. Im weiteren Verlauf kam es zu normalen Leukocytenwerten und schließlich, während einer Coli-Cystitis, sogar zu Leukocytose. Nach zwei Monaten

wurde die Patientin mit normalem weißen Blutbild, aber deutlicher sekundärer Anaemie (Ery. 3.12 Mill., Hb 54%) entlassen. Zwei Jahre lang fühlte sie sich, abgesehen von körperlicher Schwäche, leidlich wohl; dann führte eine neue Attacke mit Erbrechen, Kurzatmigkeit, schweren Erscheinungen am Rachen und den Tonsillen und wiederum typisch agranulocytischem Blutbild ohne Anaemie in wenigen Tagen zum Exitus.

Weniger eindeutig waren zunächst die Erscheinungen im Fall 5, der dann in seinem mehr protrahierten Verlauf mit der ziemlich starken Schädigung auch des erythropoetischen Systems zu jener vollkommenen Insuffizienz des gesamten blutbildenden Apparats überleitet, den wir Panmyelophthise oder Aleukie nennen. Der 37-jährige Patient hatte 4 Jahre lang unklare allgemeine Beschwerden, die den behandelnden Arzt an eine Perniciosa denken ließen; jedoch ergab eine deshalb etwa 3/4 Jahre vor der Krankenhausaufnahme vorgenommene Blutuntersuchung einen normalen Befund. In den letzten 5 Monaten vor der Einlieferung in die Klinik war er mehrfach beim Arzt, weil er über zunehmendes Krankheitsgefühl klagte. Bei der Aufnahme bestand neben dem charakteristischen agranulocytischen weißen Blutbild eine hochgradige sekundäre Anaemie von 2.36 Mill. Erythrocyten und 36% Haemoglobin. In den folgenden Wochen kam es zu hohen Temperaturen und zunehmendem Verfall, schließlich plötzlichem Exitus an Glottisoedem, nachdem zwei Tage lang starke Halsbeschwerden bei verhältnismäßig geringem objektivem Befund bestanden hatten.

Fall 6 stellt eine echte Aleukie mit Versagen des gesamten blutbildenden Apparats des Knochenmarks dar. Bei der Aufnahme bestand neben der schweren Anaemie und Leukopenie schon eine hochgradige Thrombopenie. Trotz der unaufhaltsamen Verschlechterung des Blutbildes, die jeder Behandlung trotzte, klagte der Patient in den folgenden zwei Monaten nur über große Mattigkeit; dann stellten sich mit der Infiltration am Oberschenkel und der Entzündung der Haemorrhoidalknoten starke subjektive Beschwerden ein. Die Schädigung des haemopoetischen Apparats war bereits so tiefgreifend, daß das Blutbild auf Röntgenreizbestrahlungen des Knochenmarks zweimal nur eine wenige Stunden anhaltende, dann gar keine Reaktion mehr zeigte. Etwa vier Monate nach dem Beginn der subjektiven Krankheitserscheinungen erfolgte der Exitus.

Im Fall 7 trat eine Aleukie bei einem 54-jährigen Mann auf, der in seinem Beruf jahrelang der Einwirkung von Röntgenstrahlen und Quecksilber ausgesetzt war, Einflüssen, von denen wir wissen, daß sie zu schweren Blutschädigungen führen können, und die möglicherweise auch bei unserem Patienten für die Erkrankung verantwortlich zu machen sind. Das wesentliche an diesem Fall ist die ungewöhnlich lange Krankheitsdauer mit dem monatelangen Intervall einer scheinbaren Heilung. Bei diesem Patienten hatte sich während einer Behandlung mit Solarson-Spritzen, die der Hausarzt zur Bekämpfung der Anaemie eingeleitet hatte, von einer Injektionsstelle am Unterarm aus eine schmerzhafte Schwellung gebildet, die wegen des sehr mitgenommenen Allgemeinbefindens klinische Behandlung notwendig machte. Bei der Aufnahme zeigte sowohl das weiße als auch das rote Blutbild äußerst niedrige Werte, sodaß ein Bluttransfusion gemacht wurde. Während der weiteren Behandlung mit Heprakton besserte sich das Blutbild stetig, und nach vier Wochen wurde der Patient mit noch etwas unternormalen Zahlen (3,1 Mill. Ery., 60% Hb., 4 200 Leukoc.), aber in leidlichem Wohlbefinden entlassen. Da die Besserung trotz dauernder Behandlung mit Leber und Arsenpräparaten nicht anhielt, sondern mehrfach bedenkliche Verschlechterungen eintraten, wurde 4 Monate nach der Entlassung auf Anraten von Prof. Schilling die Splenektomie vorgenommen. Danach wies das Blutbild zunächst monatelang annähernd normale Werte auf; dann erfolgte jedoch nach dauernd zunehmender Verschlechterung des Blutbildes und allgemeinem Kräfteverfall etwa ein Jahr nach dem operativen Eingriff der Exitus letalis.

Die vorstehend geschilderten Krankengeschichten betreffen sämtlich schwere Erkrankungen des blutbildenden Apparates, wobei sich in einem Teil der Fälle die Störung im wesentlichen nur auf das leukopoetische System, in einem anderen auf sämtliche blutbildenden Funktionen des Knochenmarks auswirkt. Nach zahlreichen histologischen Untersuchungen, in denen es sich erwies, daß die Zellbefunde im Knochenmark nahezu ein Spiegelbild des Blutausstrichs darstellen, müssen wir das Wesen der Erkrankung in erster Linie in der Unfähig-

keit der Zellneubildung sehen. Daneben dürfte die von einigen Autoren (z. B. Grunke) erwähnte Möglichkeit, daß auch eine Hemmung der Ausschwemmung von normal gebildeten Zellen beteiligt sein könnte, nur eine ganz untergeordnete Rolle spielen.

Aetiologisch scheinen bei diesen tiefgreifenden Schädigungen des Knochenmarks sehr verschiedene Faktoren eine Rolle zu spielen, doch herrscht noch allgemein so große Unklarheit gerade über die Grundursachen, daß es berechtigt erscheint, hier diese Fragen nochmals an Hand eigener Beobachtungen aufzurollen.

Eine angeborene konstitutionelle Minderwertigkeit des blutbildenden Apparates, wie sie von **E. Wolff** angenommen wird, muß abgelehnt werden; es sprechen dagegen die Fälle von Heilung mit oder ohne Recidiv sowie die zahlreichen Beobachtungen, daß manche Patienten bei früheren oder späteren Erkrankungen sehr wohl zu ausgesprochener Hyperleukocytose fähig waren. (S. auch die Leukocytenzahlen während einer Coli-Cystitis bei Fall 4). Dagegen scheint eine gewisse Beteiligung erworbener endogen-konstitutioneller Momente, wie sie von **Friedemann** vermutet wird, durchaus möglich, ja wahrscheinlich, wenn man das relativ häufige Befallenwerden von Frauen im natürlichen oder künstlichen Klimakterium berücksichtigt. Das gilt auch bei den dargestellten Fällen gerade für die unter 1, 2, 3 und 4 geschilderten, die wegen der alleinigen Schädigung des weißen Blutbildes und der akuten Verlaufsform als reine Agranulocytosen zu bezeichnen sind. Alle vier betreffen Frauen im klimakterischen Alter.

In einer Reihe von Fällen traten die Krankheitserscheinungen in einem so auffallenden zeitlichen Zusammenhang mit einer antisyphilitischen Behandlung auf, daß kein Zweifel darüber bestehen kann, daß die primäre Schädlichkeit hier in der Wirkung des Salvarsans oder Wismuts bei besonders disponierten Individuen zu suchen ist.

Neben diesen von einigen Autoren als „symptomatisch" bezeichneten Fällen stehen aber die zahlreichen „echten" Agranulocytosen, bei denen man als eigentliche Ursache der Erkrankung ein intensiv toxisch wirkendes Agens wahrscheinlich infektiöser Natur annehmen muß. **Naegeli** erblickt einen Hin-

weis auf die infektiöse Noxe und das Vorhandensein eines Erregers in den von ihm regelmäßig festgestellten pathologischen Veränderungen an den Kernen, am Plasma und an der Granulation der Neutrophilen, die sich analog den Wirkungen von Streptokokken und Pneumokokken auf Mesenchymzellen verhalten. Infolge der elektiven Schädigung des haemopoetischen Systems kommt es zu einer katastrophalen Verminderung der Resistenzfähigkeit in den Geweben. Diese äußert sich in den nach **Friedemann** als sekundär aufzufassenden mehr oder weniger schweren entzündlichen Veränderungen, die an besonders disponierten Stellen, also mit Vorliebe an den Tonsillen und der Mundschleimhaut, weniger häufig am Rectum oder der Vagina lokalisiert sind. Als Entzündungserreger kommen dabei alle zufällig vorhandenen Keime in Frage, was die sehr verschiedenen Bakterienbefunde erklärt. Für den sekundären Charakter der entzündlichen Prozesse an den Schleimhäuten sprechen die Beobachtungen an Patienten, bei denen man die Agranulocytose im Blutbild feststellte, ehe es zur Ausbildung der übrigen Erscheinungen kam. (S. der bekannte Fall von Reye und der hier dargestellte Fall 5.) Gestützt wird diese Ansicht auch durch Tierexperimente, in denen der Agranulocytose sehr ähnliche Erkrankungen durch Impfung mit Streptokokken und Staphylokokken erzeugt wurden, wenn die Tiere vorher durch Behandlung mit Benzol oder Thorium X leukopenisch gemacht worden waren.

Für die Annahme eines einheitlichen Erregers haben sich bisher keinerlei Beweise erbringen lassen. Eher deutet die Tatsache, daß so verschiedene exogene Faktoren wie Salvarsan, Wismut, Benzol, Thorium X, Radium, Röntgenstrahlen das gleiche Krankheitsbild zu erzeugen vermögen, darauf hin, daß auch bei der auf infektiöser Grundlage beruhenden Agranulocytose alle möglichen Arten von Bakterien wirksam sein können. **Brogsitter** und **v. Kress** verwerten die uneinheitlichen bakteriologischen Befunde in diesem Sinn; dabei wird aber stillschweigend vorausgesetzt, daß der gleiche Erreger für die ursprüngliche Knochenmarksschädigung und für die sekundären Entzündungsprozesse verantwortlich zu machen ist. Sollte sich das für diejenigen Fälle, in denen dem Ausbruch der Agranulocytose eine Infektion voranging, beweisen lassen, so spräche das für die von **Kämmerer** angenommene Möglichkeit, daß nach Sensibilisierung des Organismus durch bestimmte Keime beim Wiedereinbruch der gleichen Bakterienart eine gewisse

Schockwirkung zustande käme. Kämmerer führt hierzu die beim anaphylaktischen Schock auftretende Leukopenie an. Auch **Schilling** hält das Vorliegen eines allergischen Zustandes für denkbar, und **Reye** betont das Auftreten der Erkrankung im Anschluß an andere Infektionen (Otitis, Cholecystitis usw.).

In einer neueren Arbeit vertritt **Hartwich** die Ansicht, daß die Agranulocytose nicht mehr als Krankheit sui generis anzusprechen sei, daß es sich zwar um eine klinische Einheit, aber um eine aetiologische Vielheit handle. Auch **Zadek** nimmt eine einheitliche Reaktionsweise individuell Disponierter auf Schädigung durch irgendein Bacterium oder Toxin an, und in ähnlichem Sinne sprechen sich **Licht** und **Hartmann** aus. Dagegen trennt **W. Schultz** von dem Symptomenkomplex der Agranulocytose die Entität Agranulocytose, wie neben dem Symptomenkomplex der perniciösen Anaemie die kryptogenetische Biermersche Form der Perniciosa als eine Krankheit für sich bestehe. **Lichtenstein** hält eine schleichende Infektion für denkbar. In diesem Zusammenhang ist vielleicht eine Angabe von Bedeutung, die uns in den Anamnesen der Kranken auffällig oft entgegentritt, daß nämlich dem akuten Krankheitsausbruch eine zunehmende schwere Mattigkeit manchmal monatelang vorausgegangen ist. Auch bei unseren Patienten fand sich diese Beobachtung in nahezu allen Fällen bestätigt. Im übrigen bezeichnet Lichtenstein die Agranulocytose als ein vieldeutiges Symptom, dem auch einmal eine besondere Krankheit im Sinne von W. Schultz zugrundeliegen kann, so wie etwa gelegentlich ein typisches Masernexanthem mit allen für Masern charakteristischen chemischen Reaktionen des Körpers auf der Grundlage einer Luminal-Intoxikation entstehen kann.

Die Auffassung der Agranulocytose als einer Sepsis — im strengen Sinne der Allgemeininfektion von einem bekannten Herd ausgehend — wird allgemein abgelehnt. (Friedemann, Hartwich, W. Schultz). Die in vielen Fällen beobachtete Sepsis geht erst von den schweren sekundären Erscheinungen an den Schleimhäuten aus, die auf Grund der Leukopenie entstanden sind. Mit dem Begriff der primären Sepsis lassen sich auch die monate- oder jahrelangen fieberlosen Intervalle zwischen Recidiven nicht vereinbaren.

Wenn auch in der Frage der Aetiologie mancherlei Schwierigkeiten und Unsicherheiten bestehen, so bietet doch das klinische Bild in ausgesprochenen Fällen für den Erfahrenen eine

so charakteristische Einheit, daß jedem, der nur einige dieser Patienten gesehen hat, sich diese Diagnose aufdrängt. Die schwere Störung des Allgemeinbefindens, die sich mit den objektiven Befunden nicht recht in Einklang bringen läßt, und die vor allem in krassem Gegensatz steht zu den Angina-Erkrankungen gewöhnlicher Art, deren Allgemeinbefinden durchweg so wenig beteiligt ist, der daniederliegende Kreislauf, das hohe Fieber und die Benommenheit lassen sofort an eine Agranulocytose denken.

Allerdings können sich in weniger typischen Fällen erhebliche differentialdiagnostische Schwierigkeiten bei der Abgrenzung mancher agranulocytischer Erkrankungen gegenüber den aleukaemischen Formen der Leukaemien oder der einfachen lymphatischen Reaktion ergeben. Bei der akuten aleukaemischen Myelose lassen sich immerhin — evtl. mit der Oxydasereaktion — einige myeloische Zellen im Blutbild nachweisen. Dagegen fällt bei der akuten aleukaemischen Lymphadenose dieser Unterschied fort. Hier ist aber meist von Anfang an eine schwere Schädigung der Erythrocyten und Plättchen vorhanden, die nach den oben gemachten Angaben bei der Agranucytose und der ihr nahestehenden Aleukie erst im späteren Verlauf aufzutreten pflegt. Vor allem aber besteht zum Unterschied von der lymphatischen Reaktion, die bei starker relativer Lymphocytose eine normale oder erhöhte Anzahl der Weißen aufweist, bei der Agranulocytose neben der relativen Lymphocytose auch eine hochgradige absolute Lymphopenie.

Daß gelentlich als Ursache eines der Aleukie ähnlichen Blutbildes auch ein ganz überraschender Befund aufgedeckt werden kann, erlebten wir bei einer Patientin des Augusta-Hospitals, deren Krankengeschichte ausführlich von **Lengemann** (Ztschr. f. Kl. M. 1933, H. 1/2) veröffentlicht wurde. Es handelte sich um ein 41-jährige Frau M. H., die wegen des Verdachts auf ein Ulcus duodeni einige Tage klinisch beobachtet werden sollte. Während ihres Aufenthalts im Krankenhaus bildete sich eine schwere, sich rapide verschlimmernde Anaemie aus. Trotz mehrfacher Bluttransfusionen sanken die Blutwerte im Verlauf von vier Wochen von 64% Haemoglobin und 3,4 Mill. Erythrocyten auf 13% Haemoglobin und 1,29 Mill. Erythrocyten. Die Verminderung der Leukocyten war nicht ganz so katastrophal; dagegen war im weißen Blutbild vor allem eine starke Linksverschiebung auffallend. Außerdem bestand eine haemorrhagische

Diathese bei stark verminderten Thrombocytenwerten. Der anfänglich bestehende Verdacht auf eine intraabdominelle Blutung (etwa infolge einer geplatzten Extrauterin-Gravidität) bei der seit kurzer Zeit nicht mehr regelmäßig menstruierten Frau erwies sich bei der Laparotomie als unzutreffend. Ebenso wenig ergab sich bei der gynaekologischen Untersuchung und Röntgendurchleuchtung ein deutlicher Befund. Prof. Schilling, der in Abwesenheit des Chefarztes Prof. Schlayer hinzugezogen wurde, bestätigte die klinische Diagnose einer Aleukie und schlug als äußerstes Mittel die Milzexstirpation vor; jedoch starb die Patientin, ehe es dazu kam. Bei der Sektion zeigte sich ein kleines, noch nicht stenosierendes Carcinom des Duodenums; neben ausgedehnter Metastasierung in die Lymphknoten des Brust- und Bauchraums war das Knochenmark der Wirbelsäule und der Oberschenkel mit nekrotischen Metastasen übersät, die die schweren Ausfallserscheinungen im Blutbild bewirkt hatten.

Wenn wir die bisher veröffentlichten Beobachtungen über die Agranulocytose überblicken, so soll trotz der Mannigfaltigkeit der beschriebenen Erscheinungen und der Verschiedenheit der Auffassungen doch der Versuch einer einheitlichen Betrachtungsweise gemacht werden.

Nach den von anderen Autoren und uns gemachten Feststellungen halten wir die Agranulocytose nicht für eine Krankheit sui generis. Vielmehr nehmen wir an, daß es sich hier um eine besonders stürmisch verlaufende Erkrankung des blutbildenden Apparats im Knochenmark handelt, bei der in der Kürze der Zeit nur die empfindlichste Funktion des haemopoetischen Systems, nämlich die Leukocytenbildung, betroffen wird. Zieht sich jedoch die Erkrankung unter gelinderen Formen über viele Wochen oder gar Monate hin, so kommt es allmählich auch zur Schädigung der Erythro- und Thrombopoese. und damit zu den von Frank als Aleukie oder Panmyelophthise bezeichneten Störungen. Es bestehen also zwischen der Agranulocytose und der Aleukie oder Panmyelophthise nur graduelle Unterschiede. (S. auch Dameshek und Ingall, Zadek). Hierfür spricht auch die Tatsache, daß reine Agranulocytosen von monatelanger Dauer mit Ausnahme des einen Falls von Reye nicht beschrieben worden sind.

Eine Beobachtung erscheint besonders bemerkenswert, die bisher nicht hinreichend gewürdigt wurde. Bei Durchsicht der bisherigen Veröffentlichungen fällt auf, daß die gewöhnlich in wenigen Tagen zum Tode führende foudroyante Verlaufsform,

die reine Agranulocytose, vorwiegend bei Frauen und hier wiederum besonders im Klimakterium und nach operativer oder Röntgenkastration vorkommt. Wenn wir auch aus den früher angeführten Gründen eine erbliche oder angeborene Konstitution ablehenen müssen, so liegt es doch durchaus nahe, hierfür eine endogen bedingte, zeitliche Disposition, wie sie Friedemann vermutet, verantwortlich zu machen. Auch die von reiner Agranulocytose befallenen Männer gehörten zum größerne Teil dem späteren Lebensalter an.

Dagegen ist es ohne weiteres begreiflich, daß die von Hartwich gegebene Aufstellung von Agranulocytosen, die als Folge einer Salvarsan-Intoxikation bei antiluetischer Behandlung auftraten, eine wesentlich höhere Beteiligung der jüngeren Lebensjahre aufweist. Jene Fälle stellen jedoch ein Krankheitsbild für sich aus ganz anderer, bekannter Ursache dar und scheiden bei unserer Betrachtung aus.

Im Gegensatz zu der lediglich auf die Schädigung des Leukocytenapparats beschränkten akut verlaufenden Agranulocytose scheint, soweit sich das bis jetzt übersehen läßt, die protrahiertere Erkrankungsform der Panmyelophthise Männer und Frauen in annähernd gleicher Häufigkeit zu befallen. Wenigstens geht das aus der Zusammenfassung von Brogsitter und v. Kress hervor, die im übrigen bei beiden Geschlechtern relativ viele Patienten in jugendlicherem Alter aufweist. Auch in unseren als Panmyelophthise aufgefaßten Fällen 5 und 6 handelt es sich um Männer von 37 bzw. 31 Jahren.

Wenn wir zusammenfassend die Aetiologie des ganzen Krankheitskomplexes betrachten, so sind klare Erkenntnisse noch immer nicht gewonnen. Wir halten in vielen Fällen eine schleichende Infektion durch alle möglichen Erreger für denkbar, die durch allmähliche Schädigung des blutbildenden Apparats zunächst zur Hemmung der Leukocytenproduktion führt; es ist dann entscheidend von der individuellen Disposition, vielleicht auch von der Virulenz der secundären Infektion abhängig, ob die Erkrankung weiter stürmisch oder allmählich verläuft, oder ob eine schwere Erkrankung überhaupt ausbleibt. (S. die Beobachtungen von Roberts und Kracke, die in systematischen Untersuchungen von 8000 ambulanten Patienten bei jedem vierten eine Leukopenie fanden.).

Daß bei der protrahierten, mit zunehmender Anaemie einhergehenden Erkrankungsform die übermäßige Mattigkeit des Patienten das beherrschende Symtom ist, nimmt nicht wunder.

Dagegen muß hochgradige Müdigkeit, Hinfälligkeit und schlechter Puls bei „Angina"-Patienten, deren schwer gestörtes Allgemeinbefinden in keinem rechten Verhältnis zu den objektiv wahrnehmbaren Prozessen an den Schleimhäuten steht, und die die üblichen Klagen bei Angina — Schluckbeschwerden, Halsschmerzen usw., — weniger betonen, immer Verdacht auf eine Agranulocytose erwecken.

Ein Wort zur Therapie. Nachdem die Vorgeschichte vieler Patienten ergeben hat, daß lange Zeit, manchmal monatelang vor Ausbruch der akuten Erscheinungen, eine auffallende zunehmende Müdigkeit bestanden hat, halten wir es für angezeigt, in allen Fällen von hochgradiger Adynamie und Schwäche, für die eine ausreichende Erklärung nicht zu finden ist, an die Möglichkeit einer beginnenden Erkrankung der Haemopoese zu denken und durch immer wiederholte Blutuntersuchungen Frühstadien aufzudecken. Dabei ist naturgemäß dem weißen Blutbild die größte Aufmerksamkeit zu widmen, und es hat in jedem Falle eine Differenzierung der weißen Blutzellen zu erfolgen. Schon Zahlen von 3000 und weniger Leukocyten müssen, zumal bei Störungen des Allgemeinbefindens, Verdacht auf eine gewisse Insuffizienz des Knochenmarks erwecken. Vielleicht würde man auf diese Weise manche der hier besprochenen Erkrankungen so rechtzeitig diagnosieren, daß man eine wirksame Therapie einleiten könnte, ehe erst jenes prognostisch äußerst ungünstige Stadium erreicht ist, in dem die Patienten gewöhnlich in Behandlung kommen. (Lehrreich ist in dieser Beziehung unser Fall 7, bei dem 3 Wochen vor dem Ausbruch der Aleukie ein Blutbild gemacht wurde, das 60% Haemoglobin, 3,07 Mill. Erythrocyten, 3000 Leukocyten, davon im Ausstrich nur 11% Segmentkernige und 81% kleine Lymphocyten ergab.).

Gerade auch für solche noch nicht voll ausgebildeten Fälle wäre ein Erfolg der von Friedemann angegebenen Röntgenreizbestrahlung der langen Röhrenknochen denkbar. Denn Friedemann behandelte mit gutem Effekt einige Patienten ,die seit Jahren immer wieder Recidive bekommen, und die durch Erfahrung die Symptome der beginnenden Leukopenie so gut kennen, daß sie sich in Behandlung begeben, ehe sich überhaupt Sekundärerscheinungen an den Schleimhäuten ausbilden. Wenn es erst von der Sekundärinfektion aus zu Sepsis oder Pneumonie gekommen ist, hält auch Friedemann die Röntgentherapie für aussichtslos.

Wo die Möglichkeit der Röntgenbestrahlung nicht gegeben ist, wird man unbedingt einen Versuch mit großen Bluttransfusionen machen, die jeden zweiten bis dritten Tag zu wiederholen sind, bis eine sichtbare Besserung eingetreten ist. Zweckmäßig wird diese Behandlung durch Arsen-Injektionen unterstützt. Bei den mit Anaemie verbundenen Fällen scheint die Lebertherapie in Form von Hepatopson gewisse Aussichten auf Erfolg zu bieten.

In neuester Zeit sind zwei Praeparate in die Therapie eingeführt worden, das amerikanische Pentose-Nukleotid nach Jackson und das chemisch identische deutsche Nukleotrat. Daß Nukleinsäure einen Anreiz zur Leukocytenbildung gibt, ist seit langem bekannt. (Siehe Brugsch Schittenhelm. „Der Nuklein-Stoffwechsel", 1910). Jackson hat unter 69 beobachteten Fällen von Agranulocytose und maligner Neutropenie mit dem Pentose-Nukleotid Erfolge gesehen. Brugsch und Lautsch berichten über Besserung in 3 von 4 Fällen.

Ob die Hoffnungen, die man an diese neuen Präparate knüpft, berechtigt sind, wird sich erst erweisen, wenn eine größere Anzahl von Beobachtungen hierüber vorliegt. Wolf und Aurin konnten mit dem amerikanischen Präparat (das trotz der chemischen Identität dem deutschen in der Wirkung unterlegen sein soll) nur ganz vorübergehend Leukocytose erzeugen.

Nach einer Arbeit von Rothmann ist der Einfluß der Nukleotide auf die Leukocytenbildung überhaupt fraglich, denn aus seinen Kurven geht hervor, daß der Nukleotidgehalt des Blutes eine Funktion der Erythrocyten-, nicht der Leukocytenzahl ist.

Wir haben es in jedem Fall der besprochenen partiellen oder kompletten Störungen der Knochenmarkstätigkeit mit einer sehr ernst zu nehmenden Erkrankung zu tun. Denn trotz aller therapeutischen Bemühungen beträgt die Mortalität immer noch etwa 90%.

Zusammenfassung:

Es wird über 7 Krankheitsfälle eigener Beobachtung berichtet, die sämtlich schwere Störungen des haemopoetischen Systems darstellen, und von denen 4 als Agranulocytosen im Sinne von W. Schultz, 3 als Aleukien aufgefaßt werden. Es wird besonders das Gemeinsame der beiden Krankheitsbilder herausgehoben und betont, daß Agranulocytose und Aleukie

nur graduell unterschiedene, im Prinzip verwandte Erkrankungen sind.

Eine einheitliche Aetiologie ließ sich, wie bereits sonst aus der Literatur bekannt ist, auch in diesen Fällen nicht nachweisen. Es bestätigt sich lediglich aufs neue, daß offenbar eine schwere Allgemeininfektion aus verschiedensten, meist unbekannten Ursachen vorliegt. Besondere Erwähnung verdient der Fall 7, insofern als sich hier das Krankheitsbild der Aleukie mit Sicherheit auf dem Boden einer chronischen Quecksilber- und Röntgenschädigung entwickelt hat.

Es bestätigt sich ferner die Beobachtung, daß die Agranulocytose vorzugsweise das spätere Lebensalter, etwa vom 45. bis 55. Jahr, befällt, und vorwiegend wiederum Frauen. Die hier beschriebenen Fälle von Agranulocytose betrafen nur Frauen, während bemerkenswerterweise unsere Aleukie-Patienten sämtlich Männer waren, und zwar auch solche in jüngeren Lebensjahren.

Die Prognose beider Krankheiten ist sehr ernst; sie führen so gut wie immer zum Tode. Auch in unseren Fällen ergab sich ein auffälliger Unterschied, der schon mehrfach beobachtet wurde, daß nämlich die Agranulocytose rasch, in wenigen Tagen verläuft, während sich die Aleukie über Wochen bzw. Monate hinzieht.

Literatur:

Brogsitter, Ad. M. u. H. Frh. v. Kress: Ueber die „Agranulocytose"-Krankheit. Virchows Archiv f. Path. Anatomie u. Physiologie u. f. klin. Medizin, Bd. 276, Heft 3, Julius Springer 1930.

Brugsch, Th. u. A. Schlittenhelm: Der Nukleinstoffwechsel und seine Störungen, Jena, Gustav Fischer, 1910.

Brugsch u. Lautsch: Münch. Med. Wschr. 1933. Nr. 26

Campbel, Sherburne a. Thomas Murdock: An agranulocytic blood picture with a pneumococcic septicemia, Amer. Int. Med. 4/10, 1931.

Dameshek, William a. Maurice Ingall: Agranulocytosis (malignant neutropenia), Amer. J. med. Sc. 181/4, 1931.

Domarus, A. v.: Zur Lehre von der Agranulocytose. Klin. W. 1929, Nr. 7.

Franke, O.: Ueber recidivierende Agranulocytose. Folia haematolog., 1930, Heft 3/4. Akad. Verlagsges. m. b. H., Leipzig.

Friedemann, U.: Heilung der Angina agranulocytotica durch Röntgenstrahlen. D. M. W. 1927, Nr. 52.

Angina agranulocytotica, Ztschr. f. Klin. Med. 1928, Bd. 108, S. 54.

u. Elkeles: Die Röntgenbehandlung der Agranulocytose. D. M. W. 1930, Nr. 23.

Grunke, W.: Die Agranulocytose. Ergebn. d. ges. Medizin. 1931, Bd. XVI, Urban & Schwarzenberg, Berlin.

Hartwich, Ad.: Das Krankheitsbild der Agranulocytose. Ergebn. d. Inn. Med. u. Kinderheilkunde, Bd. 41, 1931, Springer.

Hirschfeld, H.: Lehrbuch der Blutkrankheiten, Leipzig 1928, Joh. Ambros. Barth.

Jackson, H.: Ref. aus Amer. Journ. Med. Sc., Sept. 1932, Nr. 3, Bd. 184.

Kämmerer: Sitzungsber. Ver. Münchener Fachärzte inn. Med., 18. 12. 1928.

Lengemann, W.: Klin. Bild der Aleukie durch Knochenmarksmetastase bei Dünndarm-Carcinom. Ztschr. f. Klin. Med. 1933, H. 1/2.

Licht u. Hartmann: D. M. W. 1925, Nr. 37, S. 1519.

Lichtenstein: Agranulocytose. Acta medica scandinavia, Supplem. XLIX, Helsingfors 1932, Mercators Tryckeri.

Naegeli, O.: Blutkrankheiten u. Blutdiagnostik, Berlin 1931, Springer.

Rothmann, H.: Klin. Unters. üb. d. Adenosinphosphorsäure in Blut u. Galle. Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 1931, Bd .77, H. 1/2.

Reye, Edg.: Zur Frage der Agranulocytose. Med. Kl. 1929, Nr. 7.

Roberts, Stewart R. a. Roy R. Kracke: Agranulocytosis. Report of a case. Th Journ. of the Am. Medic Assoc., July-Dec. 1930, P. 780-6, Chicago.

Agranulocytosis. Its classification. Ann. of internat. Med. 5/1, 1931, P. 40.

Rosenthal, Nathan: Hematological aspects of agranulocytosis and other diseases accompanied by extreme leukopenia. Am. Journ. clin. Path. I, 1931, P. 7-31.

Schilling, V.: Das Blutbild und seine klinische Verwertung, Jena 1929, Gustav Fischer.

Schittenhelm: Erkrankungen des Blutes u .d. blutbildenden Organe, in: Bergmann, Lehrbuch d. Inneren Medizin, Berlin 1931, Springer.

Schultz, W.: Bericht d. Sitzg. vom 3. 7. 1922 des Vereins für Innere Medizin u. Kinderheilkunde, D. M. W. 1922, H. 44.

Ueber einen Fall von Agranulocytose mit Lokalisation im Oesophagus nebst einigen allgemeinen Bemerkungen über diesen Krankheitszustand. Kl. W. 1929, Nr. 33.

Ueber Agranulocytose. Therapie d. Gegenwart, Nov. 1931. Med. Welt 1932.

Stepp: Erkrankungen der Verdauungsorgane, in: Bergmann, Lehrb .d. Inn. Med., 1931, Springer.

Stursberg: Med. Kl. 1912, XIII.

Thompson, William B.: Abnormalities in the white blood cell response. Amer. J. med. Sc., 182/3, 1931, P. 334.

Tschistowitsch, A. N.: Zur Frage der agranulocytaeren Erkrankungen. Dtsch. Arch. f. kl. Med., Bd. 12, 1928, S. 231.

Türk: Wr. Kl. W., 1907, VI.

Wolf, H. J. u. Aurin, W.: Chronische Agranulocytose mit akuten Schüben. Med. Welt, 1934, Nr. 11, S. 368.

Wolff, E.: Agranulocytose u. Myeloblastenleukaemie als Reaktionsformen auf denselben Infekt bei zwei Geschwistern. Fol. haematolog. 1931, Bd. 44, S. 38.

Zadek: Med. Klin. 1925, Nr. 19.

Kongress-Zentralblatt f. d. ges. innere Med. u. ihre Grenzgebiete, Springer, 1932, Bd. 65, Heft 11, S. 705-706.

Lebenslauf.

Ich bin am 7. Oktober 1902 in Danzig als Tochter des Kaufmanns Sally Rosendorff und seiner Ehefrau Hedwig geb. Seefeld geboren. 1904 siedelten meine Eltern nach Berlin über, wo ich zunächst die Kreyssigsche Private Höhere Töchterschule, dann das Schiller-Lyzeum und von der Untertertia ab die humanistische Abteilung der I. Städtischen Studienanstalt besuchte. Ich hatte seit früher Jugend den Wunsch, Medizin zu studieren, jedoch gestatteten die schwierigen wirtschaftlichen Verhältnisse der Nachkriegszeit mir zunächst nicht, diesen Plan auszuführen. Vielmehr mußte ich mit der Versetzung nach Oberprima die Schule verlassen und einen praktischen Beruf ergreifen. Ich lernte Stenographieren und Maschineschreiben und war 6 Jahre lang in verschiedenen kaufmännischen und journalistischen Betrieben als Sekretärin tätig. Im November 1927 bot sich mir die Gelegenheit, meine alten Studien wieder aufzunehmen. Nach dreimonatiger Vorbereitung in den Auerbachschen Privatkursen bestand ich die Aufnahmeprüfung in die Oberprima der I. Städtischen Studienanstalt und im September 1928 von hier aus das Extraneerabitur im der Auguste Viktoria-Schule. Im Winter 1928 begann ich das medizinische Studium. Mit Ausnahme eines vorklinischen Semesters in Würzburg und eines klinischen in Wien habe ich immer in Berlin studiert. Das Staatsexamen bestand ich am 5. August 1933 in Berlin mit „Gut".

Charlotte Rosendorff.